

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU ASOCIACIÓN CON CALIDAD
ESPERMÁTICA**

POR

DR. CAMILO DANIEL GONZÁLEZ VELÁZQUEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA
EN ENDOCRINOLOGÍA**


FEBRERO 2019

“RESISTENCIA A LA INSULINA Y CALIDAD ESPERMÁTICA”

Aprobación de la tesis:



Dr. med. José Gerardo González González
Director de la tesis



Dr. Fernando Javier Lavalle González
Coordinador de Enseñanza



Dr. René Rodríguez Gutiérrez
Coordinador de Investigación



Dr. José Gerardo González González
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	2
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	5
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	6
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	7
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	10
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	13
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	16
Capítulo IX	
9. BIBLIOGRAFÍA	17
Capítulo X	
10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	18

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características demográficas de la población.....	20
2. Población según su estado de resistencia a la insulina.....	21
3. Regresión lineal ajustada por conteo espermático.....	22

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Comparación de volumen según estado de resistencia a la insulina (HOMA-IR).	23
2. Grafica de correlación del volumen eyaculado (HOMA-IR).	24
3. Graficas de análisis de conteo espermático según distribución tercilar por HOMA -IR.	25
4. Graficas de análisis de volumen eyaculado según distribución tercilar por HOMA -IR.	26
5. Graficas de análisis de conteo espermático según distribución tercilar por TyG.	27
6. Graficas de análisis de volumen eyaculado según distribución tercilar por TyG.	28
7. Publicidad para reclutamiento: Instagram.....	29
8. Publicidad para reclutamiento: Facebook.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment – Insulin Resistance

TyG: Índice Triglicéridos y Glucosa

RI: Resistencia a la Insulina

AN: Acantosis Nigricans

OMS: Organización Mundial de la Salud

IMC: Índice de Masa Corporal.

CAPÍTULO I

1 RESÚMEN

1.1 Antecedentes

La resistencia a la insulina como parte fundamental de la fisiopatología de las alteraciones de fertilidad y ovulación se describió hace cerca de 30 años. Inicialmente Dunaif y colaboradores, describieron como en pacientes con Síndrome de Ovarios poliquísticos, presentaban resistencia a la insulina independiente a su composición corporal. A pesar de dicho hallazgo, hasta la fecha, el impacto de la resistencia a la insulina sobre la fertilidad del hombre no ha sido estudiado. Adicionalmente, existe estudios poblacionales que han descrito la disminución de la calidad espermática, sin embargo los mecanismos detrás de ello, no han sido bien descritos. Factores tanto ambientales como metabólicos pudieran ser parte la explicación. En el presente estudio, se pretende evaluar si existe relación entre la presencia de resistencia a la insulina y la calidad espermática en paciente de la población general.

1.2 Material y Sujetos

Se realizó un estudio transversal y observacional y comparativo, donde se incluyó a sujetos, hombres, de edad reproductiva para evaluar sus características de resistencia a la insulina evaluado por índices bioquímicos como HOMA-IR y TyG. Se categorizó la población en dos grupos según el corte de índice de HOMA-IR mayor y menor a 2.5 y se compararon los parámetros del espermograma buscando diferencias entre los grupos.

Resultados

Un total de 49 sujetos masculinos fueron analizados para el propósito del estudio. Los anteriores se clasificaron en 2 grupos según su estado de resistencia a la insulina definido por índice de HOMA-IR > 2.5 . Del total de participantes, 22 sujetos se clasificaron como IR positivo, y se consideraron el grupo de estudio, los 27 sujetos restantes (IR negativo) formaron el grupo de control. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de volumen eyaculado. Adicionalmente al evaluar la calidad espermática de la población según su distribución tercilar (acorde a su índice de HOMA - IR), se observó nuevamente diferencias únicamente en el parámetro y volumen eyaculado. Al realizar este mismo análisis utilizando la distribución tercilar por resultado de índice de TyG se observó diferencias significativas interterciles en los parámetros de volumen eyaculado y concentración espermática.

1.3 Conclusiones

La evaluación del estado de resistencia o sensibilidad a la insulina, por medio de estudios subrogados tal como el índice de HOMA-IR no se

recomienda por a la pobre asociación del su valor con el impacto en la fertilidad masculina. No obstante, la relación entre las alteraciones metabólicas y la hipofertilidad masculina siguen estando presentes y son aún área fértil futuros estudios de investigación.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El número de parejas a nivel mundial con problemas de infertilidad ha aumentado de 42.0 millones en 1990 a 48.5 millones en 2010. Esto representa aproximadamente a 15% de las parejas que desean procrear por primera vez.² La causa de la infertilidad puede ser por factores masculinos, femeninos o una combinación de estos. La causa más común involucra al factor femenino y se relaciona con disfunción de la ovulación, el síndrome de ovario poliquístico, mismo que tiene como eje fisiopatológico subyacente principal a la resistencia a la insulina.³ Por su parte, la causa más común que involucra el factor masculino son las anormalidades espermáticas de causa desconocida o idiopática. Hasta 40% de los casos de infertilidad son de causa desconocida, a pesar de realizar evaluación exhaustiva de las parejas en búsqueda de factores masculinos y femeninos de la infertilidad.

A pesar de la asociación del síndrome ovarios poliquísticos en la infertilidad femenina, en el varón la resistencia a la insulina como causa de infertilidad ha sido en gran medida ignorada hasta el momento.⁵ Verit y colaboradores, en una cohorte de pacientes proveniente de una clínica de reproducción no demostraron diferencias en la cuenta espermática en grupos con y sin resistencia a la insulina,

definida por valor de HOMA-IR >4.6 . Sin embargo, Mansour et al. en una población de 160 hombres con oligospermia idiopática encontró una mayor resistencia a la insulina al compararlos con 79 sujetos con fertilidad comprobada.⁷ En éste estudio las determinaciones hormonales basales de los casos y controles fueron significativamente diferentes, poniendo en duda el rol de resistencia a la insulina en la disminución de la capacidad reproductiva de dichos grupos. De tal manera que con la evidencia disponible queda incierto la relación de la resistencia a la insulina como un factor asociado a infertilidad masculina.

La acantosis nigricans y los acrocordones (fibromas blandos) representan dos manifestaciones clínicas que están estrechamente asociadas a resistencia a la insulina. Ambos son signos clínicos de fácil acceso, sin costo, que solo necesitan de la observación, y que por lo tanto son sencillos de diagnosticar. Ambas manifestaciones clínicas (acantosis nigricans y fibromas blandos) podrían ser el equivalente clínico en el hombre a la anovulación y a las manifestaciones de hiperandrogenismo de la mujer y podrían resultar en un marcador clínico de utilidad que el clínico podría asociar, desde la inspección clínica, a una potencial alteración en la calidad espermática e infertilidad concomitante.

Con el objetivo primario de evaluar la asociación entre calidad espermática y resistencia a insulina, (definida por calculo de índice de HOMA-IR >2.5) llevaremos acabo a cabo un estudio transversal y comparativo en individuos con y sin oligospermia. Los objetivos secundarios consistirán en: 1) determinar si existe asociación entre otras alteraciones en la calidad espermática y la resistencia a

insulina, 2) determinar si existe asociación entre calidad espermática y resistencia de insulina a niveles mayores (>4) de HOMA-IR, 4) determinar si existe asociación entre calidad espermática y datos clínicos de resistencia a la insulina, y 5) determinar la relación entre la calidad espermática y los niveles de testosterona en los grupos de estudio.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna.

Existe asociación entre la calidad espermática y resistencia a la insulina.

Hipótesis nula

No existe asociación entre la calidad espermática y resistencia a la insulina.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio fue evaluar la asociación entre la resistencia a insulina (definida por calculo de índice de HOMA-IR >2.5) y conteo espermático. Como objetivos secundarios, nos planteamos (1) evaluar la asociación entre la resistencia a insulina (definida por calculo de índice de HOMA-IR >2.5) y calidad espermática. (2) Evaluar la calidad espermática de la población según su distribución tercilar (acorde a su índice de HOMA - IR). (3) Evaluar la calidad espermática de la población según su distribución tercilar (acorde a su índice de TyG). (4) Finalmente, evaluar la presencia de factores de riesgo independientes que afecten los parámetros de calidad espermática mediante análisis multivariado.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos:

Posterior a la obtención de la aprobación de los comités de ética e investigación, se inició el reclutamiento de sujetos. Un total de 60 hombres de 25 a 40 años se reclutaron de manera consecutiva. Se excluyeron a los participantes que tuvieran antecedente de infertilidad, diabetes mellitus y/o resistencia a la insulina, antecedente de cirugía urogenital, cirugía bariátrica, enfermedades genéticas, endocrinopatías no tratadas o descontroladas, enfermedades de transmisión sexual, historia de exposición a radiación, historia de trauma genital y uso de fármacos sensibilizadores de insulina, insulina o andrógenos, anabólicos o esteroides. Los procedimientos y objetivos del estudio se explicaron en un lenguaje simple y de manera detallada a cada uno de los participantes. Se obtuvo consentimiento de los sujetos de estudio y dos testigos. Adicionalmente, la información clínica de los pacientes se obtuvo por medio de entrevista y examen físico. Se realizó anamnesis completa con énfasis en datos clínicos asociados a resistencia a la insulina. Datos de paternidad previa, paternidad en hermanos, antecedente familiar de diabetes mellitus, cambios recientes en peso corporal, así como consumo de alcohol y tabaco se registraron. Para propósitos del estudio, los participantes se clasificaron en dos grupos según resultados de índices de HOMA

– IR, el grupo de estudio siendo paciente con índice de HOMA > 2.5 y el grupo control con índices de HOMA <2.5, respectivamente.

Mediciones:

Para el cálculo del IMC, se obtuvieron el peso corporal y la altura, utilizando una escala y un estadiómetro (Tanita WB 3000, Tanita Corporation, Tokio, Japón). Se realizó la medición del perímetro abdominal y la circunferencia del cuello, utilizando una cinta métrica. Como parte de la evaluación clínica, dos observadores ciegos realizaron un examen físico completo centrado en estigmas de la resistencia a la insulina. La presencia de acantosis nigricans (AN) y fibromas blandos (acrocordones) en el cuello, axilas, codos y nudillos se reportaron de manera dicotómica.

Se extrajeron muestras de sangre mediante punción de una vena del antebrazo. La glucosa plasmática se determinó mediante el análisis de glucosa oxidasa (espectrofotómetro Stat-Fax, Awareness Technology, Palm City FL., Coeficiente de varianza intra-ensayo del 1,4%, coeficiente de varianza interanálisis 0,6%). Del mismo modo, la insulina sérica en ayunas se determinó utilizando un ensayo de electroquimioluminiscencia (Hitachi-Cobas e411, Roche, Mannheim, Alemania, con coeficiente de varianza intra-ensayo de $\leq 2\%$). Finalmente, los triglicéridos en plasma en ayunas se determinaron mediante espectrofotometría utilizando el kit comercial Point Scientific. Los índices de HOMA-IR se calcularon mediante la

fórmula: insulina plasmática en ayuno multiplicado por glucosa plasmática en ayuno / 22.5. Se usó un valor de corte de 2.5 como corte, indicando presencia de resistencia a la insulina para los propósitos de este proyecto. El índice de TyG se calculó utilizando la fórmula $\text{Ln} [\text{triglicéridos en ayuno multiplicado por glucosa plasmática en ayuno} / 2]$.

Las muestras de semen se obtuvieron mediante la masturbación en un recipiente estéril después de 3 a 5 días de abstinencia sexual. Todas las muestras de semen fueron recolectadas en el laboratorio de biología reproductiva. La muestra se dejó en una incubadora a 37 ° C durante un período de 1 hora y, posteriormente, se determinará el tiempo de licuefacción y su viscosidad; Del mismo modo, la concentración y la motilidad del espermatozoide se determinarán a través de la cámara y el microscopio de Neubauer. La morfología de los espermatozoides se evaluó e interpretó de acuerdo con las recomendaciones de la OMS.

Cálculo de Muestra

Utilizando fórmula de comparación de proporciones entre dos grupos independientes, contemplando una confianza del 95% y un poder del 80% esperando una diferencia de proporciones de conteo espermático* entre los dos grupos de 28% se requiere una muestra de 20 pacientes para cada uno de los grupos.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Las características demográficas de la población de estudio se muestran en la Tabla 1. Un total de 49 sujetos masculinos fueron analizados para el propósito del estudio. Los anteriores se clasificaron en 2 grupos según su estado de resistencia a la insulina definido por índice de HOMA-IR > 2.5 . Del total de participantes, 22 sujetos se clasificaron como IR positivo, y se consideraron el grupo de estudio, los 27 sujetos restantes (IR negativo) formaron el grupo de control. La edad media de los pacientes fue de 28.3 ± 3 y 30.5 ± 2.79 en los grupos de estudio y control, respectivamente. Las medias de peso e índice de masa corporal fueron de 84.8kgs (± 19.6) y 27.1 kg/m^2 , respectivamente. Al comparar las características de ambos grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los promedios de edad, antecedentes de paternidad de los sujetos, historia de DM en la familia, así como consumo de alcohol o tabaco. Sin embargo, una porción no despreciable de la población tiene antecedentes familiares de DM (53.1%), consumo de tabaco (40.8%) y alcohol (18.4%). Por el contrario, se demostró diferencia estadística al comparar los dos grupos en los rubros de peso e índice de masa corporal. El resumen comparativo, clínico y bioquímico, entre grupos se resume en la tabla 2.

Comparación de mediciones bioquímicas entre los grupos:

Como el objetivo primario del estudio se evaluaron diferencias en la calidad espermática al comparar la población según la presencia o ausencia de resistencia a la insulina. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el volumen eyaculado, con un volumen (ml) de 3.4 en el grupo control vs. 2.1 en el grupo de estudio. Así mismo, la correlación entre el valor del índice HOMA-IR demostró tener una relación linear (inversa) con el volumen eyaculado. Sin embargo, ningún otro parámetro espermático, incluyendo el conteo espermático, mostraron tener diferencias estadísticamente detectables (ver tabla 2). Adicionalmente, al comparar la frecuencia de oligospermia en ambos grupos, no se observó aumento de ésta en el grupo control como se habría pronosticado. Prevalencias de solo 18.2% y 7.4% en los grupos con y sin RI respectivamente fueron observadas.

Finalmente, al comparar la frecuencia de alteraciones espermáticas, definiendo como alteración, cualquier desviación de los rangos de normalidad, en los parámetros medidos. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Distribución tercilar de la población según resultado de índice de HOMA- IR:

Comparación de calidad espermática:

Como objetivo secundario del estudio, se realizó análisis de la población según su distribución tercilar de acorde a los resultados del índice de HOMA-IR. Al

comparar los parámetros espermáticos entre los terciles, se observó diferencia estadísticamente significativa ($P=0.006$) entre los terciles 1 (media de 3.46 ml) y 3 (media de 1.95 ml) en el volumen eyaculado. Sin embargo, no se observó diferencias significativas en el resto de los parámetros estudiados.

Análisis según índice TyG:

Como parte del análisis realizado en el estudio, se utilizó el cálculo de índice TyG como indicador subrogado de resistencia a la insulina. Al evaluar diferencias en la calidad espermática entre sujetos con y sin RI, utilizando el cálculo de índice TyG, se observó diferencias en el volumen eyaculado, consistente con lo previamente mencionado en el análisis con índice de HOMA-IR. Adicionalmente, se observó diferencias interterciles en el parámetro de conteo espermático, presentando medias de 518.95, 242.59 y 252.06 millones de espermatozoides en los terciles 1, 2 y 3 respectivamente (ver figura 6).

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Nuestros Hallazgos:

En este estudio observacional, controlado y transversal, realizado en hombres de la población general y en edad reproductiva, encontramos diferencias estadísticamente detectables entre pacientes con y sin RI en el parámetro de volumen eyaculado** (HOMA), sin embargo, TYG. No se documentaron, sin embargo, otras diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros del espermograma. La proporción de sujetos con oligospermia en nuestra población es baja, 12.2%. A pesar de no presentar diferencias significativas en otros rubros de calidad espermática, se observa tendencias débiles que asocian a la resistencia a la insulina de manera inversa con la concentración espermática por ml y el conteo espermático total, acorde a lo reportado en estudios longitudinales de calidad espermática*.

Comparación con estudios previos:

El presente estudio es a la fecha el primer estudio conducido en pacientes reclutados de la población general. Esto intentando eliminar el sesgo de selección que presentan estudios previos donde se han seleccionado participantes en clínicas de la reproducción, con prevalencias de oligospermia mayores a la

población general, que podrían limitar la fuerza de sus hallazgos. Adicionalmente, al conocimiento de los autores, es el primer estudio que evalúa la distribución terciar de su población según su estado de resistencia a la insulina, buscando evaluar diferencias en la distribución epidemiológica de la su calidad espermática. Finalmente, el presente estudio utiliza como parte de los objetivos secundarios, el uso de un índice novedoso y costo efectivo para evaluar el estado de resistencia a la insulina y su correlación con la calidad espermática de los sujetos estudiados. La prevalencia de oligospermia en nuestra población es, en promedio, similar a la reportada en diferentes cohortes. Adicionalmente, en la conducción del presente estudio se documentó y descartó niveles bajos de testosterona que pudieran proponer hipogonadismo como causa de las alteraciones espermáticas encontradas. Finalmente, a comparación de lo reportado previamente en el estudio de Verit y colaboradores, nuestro estudio incluye pacientes con índices de Quetelet variados con 24, 48 y 28% de la población en peso normal, sobrepeso y obesidad respectivamente.

Importancia para practica clínica e investigación a futuro:

El aumento simultaneo de la pandemia de la obesidad, el aumento de la prevalencia del síndrome metabólico y la creciente literatura que ha documentado disminución del conteo espermático en grandes cohortes, proponen una asociación entre alteraciones metabólicas y la calidad espermática. A la fecha los estudios conducidos y publicados no han encontrado una explicación clara de la disminución del conteo espermático. Sin embargo, el estudio de la calidad espermática y fertilidad masculina incluye múltiples factores a considerar, así

mismo el reclutamiento de dichos estudios es laborioso, lo que complica la realización de estudios que demuestren un impacto estadística y clínicamente significativo. El actual estudio, demostró una asociación entre la presencia de resistencia a la insulina y disminución del volumen eyaculado, sugiriendo una posible afectación en la producción seminal y en general del aparato reproductor masculino que aún no se esclarece. Lo anterior obliga a conducir más y mejores estudios en búsqueda de una asociación que cierre el círculo de la fisiopatología de la hipofertilidad masculina y las alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, ya descrito en el género femenino con el modelo del síndrome de ovarios poliquísticos.

Fortalezas y limitaciones:

La inclusión de hombres de la población general, libre del sesgo de selección que implica el reclutamiento en clínicas de la biología de la reproducción, así como participantes de pesos e IMC variado, son la principal fortaleza de nuestro estudio. Adicionalmente el análisis de la calidad espermática en pacientes según la distribución tercilar de la misma según los índices de HOMA-IR y TyG, enriquecen el análisis y eliminan las limitantes que podrían ser utilizar un valor umbral de dichos índices que hasta la fecha continúan sin estar bien establecidos. Por otro lado, el actual estudio no evalúa factores descritos como el estrés, conducta sexual, o factores ambientales que se han descrito pudieran afectar la calidad espermática. Por lo anterior, el no tener espermogramas repetidos, podría limitar el impacto de nuestros hallazgos.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

En el actual estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin RI únicamente en el parámetro de volumen eyaculado. Sin embargo, no se documentaron otras diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros del espermograma, evaluados por HOMA-IR.

Con lo anterior en mente, la evaluación del estado de resistencia o sensibilidad a la insulina, por medio de estudios subrogados como el índice de HOMA-IR no es recomendado ni costo efectivo, debido a la pobre asociación del su valor y el impacto en la fertilidad masculina. Estudios en el futuro deben buscar esclarecer la relación de las alteraciones metabólicas, y en específico la resistencia a la insulina, con la calidad espermática. Hasta entonces, se debe individualizar el escenario clínico de cada caso de hombres que buscan evaluar su capacidad reproductiva.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Burghen, G. A., Givens, J. R. & Kitabchi, A. E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50, 113–6 (1980).
2. Dunaif, A., Segal, K. R., Futterweit, W. & Dobrjansky, A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes (1989). doi:10.2337/diab.38.9.1165
3. Dunaif, A. Perspectives in polycystic ovary syndrome: From hair to eternity. J. Clin. Endocrinol. Metab. (2016). doi:10.1210/jc.2015-3780
4. Auger, J., Kunstmann, J. M., Czyglik, F. & Jouannet, P. Decline in Semen Quality Among Fertile Men in Paris During the Past 20 Years. Obstet. Gynecol. Surv. 50, 728–730 (1995).
5. Levine, H. et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. Hum. Reprod. Update 23, 646–659 (2017).
6. Verit, A., Verit, F. F., Oncel, H. & Ciftci, H. Is there any effect of insulin resistance on male reproductive system? Arch. Ital. Urol. Androl. (2014). doi:10.4081/aiua.2014.1.5
7. Mansour, R. et al. Increased insulin resistance in men with unexplained infertility. Reprod. Biomed. Online 35, 571–575 (2017).

Con formato: Fuente: Color de fuente: Texto 1

Con formato: Justificado, Sangría: Izquierda: 0 cm, Primera línea: 0 cm, Interlineado: Doble, Control de líneas viudas y huérfanas, Ajustar espacio entre texto latino y asiático, Ajustar espacio entre texto asiático y números

La resistencia a la insulina es una alteración metabólica ampliamente reconocida como base fisiopatológica de intolerancia a los carbohidratos y variaciones hormonales en el humano. Anteriormente, Dunaif et al, describieron la presencia de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y explicaron como las alteraciones hormonales de la enfermedad y la obesidad tienen un efecto sinérgico negativo en el metabolismo de carbohidratos, perfil hormonal y capacidad reproductiva. En mujeres es considerado un factor importante en la fisiopatogenia en las alteraciones ovulatorias, mientras que dicha asociación no ha sido competente explorada en género masculino.

La infertilidad se define como la incapacidad de lograr un embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección.¹ Se estima que el número absoluto de parejas con problemas de infertilidad ha aumentado de 42.0 millones en 1990 a 48.5 millones en 2010, representando a 15% de las parejas a nivel global.² El 20-30% de los casos de infertilidad se deben a factores masculinos. Cerca de dos tercios de estos, no tienen una causa identificable y los mecanismos metabólicos/moleculares detrás de la infertilidad continúan siendo tema de discusión. (Filliponi and Feil, 2009). El espermograma continua siendo modular en el estudio de la fertilidad masculina. Auger et al., evaluaron la calidad espermática de un banco de semen, comparando valores de parámetros espermáticos en donadores de años consecutivos, demostrando una disminución en los parámetros medidos^{4,5}. La causa directa de la disminución en la calidad espermática no es clara y se proponen algunas causas, siendo la obesidad una posibilidad a considerar^{5,8,10}.

~~A nuestro conocimiento, a la fecha solo existen dos estudios que exploran la asociación entre calidad espermática y la resistencia a la Insulina. Verit et al., evaluaron en su estudio en 80 sujetos, la asociación de la calidad espermática y la resistencia a la insulina evaluada por determinación de índice HOMA-IR. Dicho estudio, cuya tamaño de muestra fue calculado a conveniencia y seleccionado dentro de una población en clínica de biología de la reproducción evaluó pacientes cuyo IMC es de 25.3kg/m² en promedio. Nuestro estudio pretende buscar la asociación entre la resistencia a la insulina y calidad espermática en una población de pacientes de la población en general con IMC > 30kg/m². (Mansour, 2017)~~

~~Con el objetivo de evaluar la asociación entre la calidad espermática y la resistencia a la insulina, llevamos a cabo un estudio prospectivo y controlado con casos, pacientes con oligospermia y controles, sin oligospermia. El objetivo primario del estudio es evaluar la presencia de resistencia a la insulina en los participantes con y sin oligospermia, mediante calculo de índices HOMA-IR y TyG. Como objetivos secundarios nuestro estudio pretende realizar análisis de subgrupos para evaluar el perfil hormonal de los participantes según la presencia de oligospermia y/o resistencia a la insulina. Adicionalmente pretendemos explorar la presencia de datos clínicos de resistencia a la insulina en los pacientes descritos como casos y controles.~~

La resistencia a la insulina es una alteración metabólica ampliamente reconocida como base fisiopatológica de intolerancia a los carbohidratos y variaciones hormonales en el humano. Anteriormente, Dunaif et al, describieron la presencia de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y explicaron como las alteraciones hormonales de la enfermedad y la obesidad tienen un efecto sinérgico negativo en el metabolismo de carbohidratos, perfil hormonal y capacidad reproductiva. En mujeres es considerado un factor importante en la fisiopatogenia en las alteraciones ovulatorias, mientras que dicha asociación no ha sido competente explorada en género masculino.

La infertilidad se define como la incapacidad de lograr un embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección.¹ Se estima que el número absoluto de parejas con problemas de infertilidad ha aumentado de 42.0 millones en 1990 a 48.5 millones en 2010, representando a 15% de las parejas a nivel global.² El 20-30% de los casos de infertilidad se deben a factores masculinos. Cerca de dos tercios de estos, no tienen una causa identificable y los mecanismos metabólicos/moleculares detrás de la infertilidad continúan siendo tema de discusión. (Filliponi and Feil, 2009). El espermograma continua siendo modular en el estudio de la fertilidad masculina. Auger et al., evaluaron la calidad espermática de un banco de semen, comparando valores de parámetros espermáticos en donadores de años consecutivos, demostrando una disminución en los parámetros medidos^{4,5}. La causa directa de la disminución en la calidad espermática no es clara y se proponen algunas causas, siendo la obesidad una posibilidad a considerar^{5,8,10}.

~~A nuestro conocimiento, a la fecha solo existen dos estudios que exploran la asociación entre calidad espermática y la resistencia a la Insulina. Verit et al., evaluaron en su estudio en 80 sujetos, la asociación de la calidad espermática y la resistencia a la insulina evaluada por determinación de índice HOMA-IR. Dicho estudio, cuya tamaño de muestra fue calculado a conveniencia y seleccionado dentro de una población en clínica de biología de la reproducción evaluó pacientes cuyo IMC es de 25.3kg/m² en promedio. Nuestro estudio pretende buscar la asociación entre la resistencia a la insulina y calidad espermática en una población de pacientes de la población en general con IMC > 30kg/m². (Mansour, 2017)~~

~~Con el objetivo de evaluar la asociación entre la calidad espermática y la resistencia a la insulina, llevamos a cabo un estudio prospectivo y controlado con casos, pacientes con oligospermia y controles, sin oligospermia. El objetivo primario del estudio es evaluar la presencia de resistencia a la insulina en los participantes con y sin oligospermia, mediante calculo de índices HOMA-IR y TyG. Como objetivos secundarios nuestro estudio pretende realizar análisis de subgrupos para evaluar el perfil hormonal de los participantes según la presencia de oligospermia y/o resistencia a la insulina. Adicionalmente pretendemos explorar la presencia de datos clínicos de resistencia a la insulina en los pacientes descritos como casos y controles.~~

~~Sujetos y métodos.~~

~~Sujetos~~

Con formato: Agregar espacio entre párrafos del mismo estilo

~~Posterior a obtener aprobación por los comités de investigación y ética se iniciará reclutamiento de sujetos. Un total de 80 sujetos masculinos de entre 18 y 30 años de edad, obesos con $IMC \geq 30$ kg/m² serán reclutados de manera consecutiva, obtenidos de la población general. Se explicará de forma detallada y en lenguaje sencillo los objetivos e intervenciones del estudio y se obtendrá consentimiento informado de cada uno de los participantes y testigos. La parte logística y operativa del estudio se llevará a cabo en el Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción del Hospital Universitario "Dr. José E. González".~~

~~Medición~~

~~Se realizará a todos los sujetos de estudio, historia clínica completa con énfasis en datos de paternidad, datos de resistencia a la insulina y cambios en peso corporal. Posteriormente, se obtendrán datos clínicos de cada uno de los sujetos por interrogatorio y somatometría. Adicionalmente, se tomarán muestras de sangre para determinación de insulina sérica en ayuno, glucosa plasmática y triglicéridos. Se calculará índices HOMA-IR y TyG utilizando las formulas $\frac{\text{Insulina en ayuno} \times \text{glucosa}}{22.5}$ y $\ln[\text{Trigliceridos en ayuno} \times \text{glucosa en ayuno} / 2]$, respectivamente. Finalmente, se obtendrán 2 muestras de semen, con un mínimo de 1 semana de intervalo entre ellas, como establecido por criterios de la Organización Mundial de la Salud.~~

~~Para el cálculo de IMC, se obtendrán, peso corporal y talla, utilizando báscula y estadímetro (Tanita WB 3000, Tanita Corporation, Tokio, Japón). Se realizará medición de perímetro abdominal y circunferencia de cuello, utilizando cinta métrica. Como parte de la evaluación clínica, se hará búsqueda intencionada de~~

Con formato: Espacio Después: 0 pto, Control de líneas viudas y huérfanas, Ajustar espacio entre texto latino y asiático, Ajustar espacio entre texto asiático y números

Con formato: Sangría: Primera línea: 0 cm, Espacio Después: 0 pto, Control de líneas viudas y huérfanas, Ajustar espacio entre texto latino y asiático, Ajustar espacio entre texto asiático y números

~~datos de resistencia a la insulina, por dos observadores cegados. Específicamente, se realizará búsqueda intencionada de acantosis nigricans, fibromas blandos y alopecia androgénica. En el caso de AN se explorará intencionadamente en cuello, axilas, codos y nudillos y se reportará de manera dicotómica, como presencia o ausencia de los datos de resistencia a insulina. Por último, se realizará toma de muestra de sangre por venopunción de una vena del antebrazo, se determinará glucosa plasmática por el método de glucosa oxidasa (Stat-Fax Spectrophotometer, Awareness Technology, Palm City FL, coeficiente de varianza intra-ensayo de 1.4%, coeficiente de varianza interensayo 0.6%) . Así mismo se realizará determinación de insulina sérica en ayuno utilizando método de electroquimioluminiscencia, (Hitachi-Cobas e411, Roche, Mannheim, Germany, coeficiente de varianza intraensayo de $\leq 2\%$). Finalmente se determinará triglicéridos en suero por método de ____ utilizando kit comercial _____. Los índices HOMA-IR se calcularán utilizando la formula $\text{Insulina en ayuno} \times \text{glucosa plasmática} / 22.5$. Un valor de ≥ 4 (2.8?) se tomará como indicador de resistencia la insulina para fines de este proyecto. El índice TyG se calculará utilizando la formula $\text{Ln}[\text{Trigliceridos en ayuno} \times \text{glucosa en ayuno} / 2]$. Los índices de HOMA-IR se calcularán utilizando la fórmula de $\text{glucosa plasmática en ayuno} \times \text{insulina sérica en ayuno} / 405$. Un valor >4 se tomará como indicador de resistencia a la insulina para fines de este proyecto. El índice TyG se calculará como utilizando la fórmula _____. Se obtendrán dos muestra de semen con mediante masturbación en un recipiente estéril después de haber cumplido con abstinencia sexual de 3 días, pero no deben pasar más de 5 en 2 a 5 días. La muestra deberá colectarse en el laboratorio pues no deberá pasar más de 30 minutos entre la colección y la~~

entrega, ya que el estudio se inicia en el momento de la entrega. Se dejará la muestra en una incubadora a 37° por un lapso de 1 hora y posteriormente se determinará el tiempo de licuefacción y su viscosidad; así mismo se determinará la concentración espermática y su motilidad mediante la cámara de Neubauer y microscopio. Se obtendrán 2 extensiones en portaminillas y se aplicará la tinción de Papanicolaou para evaluación morfológica. También se medirá el pH mediante tirilla reactiva. La

valor P1	0.142
valor Q1	0.858

Con formato: Interlineado: Doble

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

valor P1	0.142
valor Q1	0.858
valor P2	0.423
valor Q2	0.577
valor K	7.9

Con formato: Interlineado: Doble

Con formato: Interlineado: Doble

Con formato: Interlineado: Doble

Con formato: Interlineado: Doble

Con formato: Interlineado: Doble

interpretación de los resultados se hará en base a las recomendaciones de la OMS. dejará muestra a licuefacer a 37°C y se analizará de inmediato según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

Pendiente definir especificaciones de obtención de muestra de semen. (Dr. Arturo):

Cálculo del tamaño de la muestra

Utilizando una formula de comparación de proporciones entre dos grupos independientes, contemplando una confianza del 95% y una potencia del 80% esperando una diferencia de proporciones de oligospermia entre los dos grupos de 28% se requiere una muestra de 37 pacientes para cada uno de los dos grupos.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, 10 pto, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Espacio Después: 0 pto, Control de líneas viudas y huérfanas, Ajustar espacio entre texto latino y asiático, Ajustar espacio entre texto asiático y números

Con formato: Interlineado: Doble

valor P2	0.423
valor Q2	0.577
valor K	7.9

- Con formato: Interlineado: Doble
- Con formato: Interlineado: Doble
- Con formato: Interlineado: Doble

CAPÍTULO X

RESÚMEN AUTOBIOGRÁFICO

CAMILO DANIEL GONZÁLEZ VELÁZQUEZ

Candidato para el grado de

Endocrinología

Tesis: RESISTENCIA A LA INSULINA Y CALIDAD ESPERMÁTICA.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Guadalajara, Jalisco, México, el 15 de noviembre de 1985, segundo hijo de Daniel González Sánchez y María Isabel Velázquez Serrano.

Inicié y culminé los estudios de escuela primaria en Monterrey, Nuevo León, en el American School Foundation of Monterrey. Posteriormente cursé dos años en la Escuela Campo Alegre, en Caracas Venezuela, donde viví con mi familia. Al regreso a México, cursé mis estudios de escuela secundaria y bachillerato nuevamente en el American School Foundation of Monterrey, de donde me gradué con honores.

Con formato: Fuente: Sin Negrita, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1, Español (alfab. internacional)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1, Español (alfab. internacional)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1, Español (alfab. internacional)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1, Español (alfab. internacional)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1, Español (alfab. internacional)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1, Español (alfab. internacional)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1, Español (alfab. internacional)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

En el año del 2004, comencé la licenciatura en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León de donde egresé con el título de Médico Cirujano y Partero en el 2011. Al termino de ésta realicé un año de pasantía de Servicio Social vinculado en el servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. En dicho hospital ingresé al programa de residencias médicas, a la especialidad de Medicina Interna que terminé con éxito en marzo del 2017. Finalmente y hasta la fecha, curzo la subespecialidad en Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL en marzo del 2016, la cual concluiré en febrero del 2019.

Durante el último año de la subespecialidad tuve el honor de ser nombrado Jefe de Residentes del servicio. Adicionalmente tuve la oportunidad de realizar una rotación electiva en el “Thyroid Center” en el Hospital Mount Sinai Beth en la ciudad de Manhattan, Nueva York, del 1 de julio al 31 de agosto del 2018. Donde se me ofreció una beca para cursar un año en una estancia en investigación en patologías tiroideas.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, Color de fuente: Texto 1

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de la población.

Tabla 1. Características demográficas de la población	
	(n=49)
Edad	29.31 ± 4.34
Paternidad (%)	6 (12.2%)
Paternidad en hermanos (%)	21 (42.9%)
Ant. Familiar de diabetes (%)	26 (53.1%)
Tabaquismo (%)	20 (40.8%)
Alcoholismo (%)	9 (18.4 %)
Peso	84.8 ± 19.6
Índice de Masa Corporal	27.1 (RI 25.4 - 30.8)
20 – 24.9 kg/m ²	10 (24%)
25 – 29.9 kg/m ²	24 (49%)
>30 kg/m ²	14 (28.6)
Acantosis Nigricans (%)	18 (36.7%)
Fibromas Blandos (%)	4 (8.2%)
Glucosa	89 (RI 81.5 - 94.5)
Insulina	10 (7.8 - 16.6)
Testosterona	5.1 ± 1.6
Triglicéridos	89 (RI 65.5 - 147)
Índice HOMA-IR	2.2 (RI 1.6 - 4.1)
HOMA ≥2.5 (%)	22 (44.9 %)
Índice TYG	4.52 ± 0.34
Tercil 1 (0- 4.32)	15 (30.6%)
Tercil 2 (4.321-4.64)	17 (34.7%)
Tercil 3 (4.341- 5.32)	17 (34.7%)
Parámetros de calidad espermática	
Volumen	2.8 ± 1.5
pH	7.9 ± 0.24
Concentración	100 (RI 46.5 - 171.5)
Conteo espermático	274 (RI 90.8 - 473.5)
% de Progresivos	62 (RI 47 - 74.5)
Índice de Teratzoospermia	1.5 (RI 1.3 - 1.65)
Normales	9.61 ± 5.8
Oligospermia (%)	6 (12.2%)
Espermograma alterado (%)	15 (30 %)
Niveles de glucosa reportados en mg/dL. Niveles de insulina reportados en mUI/L. Niveles de testosterona reportados en mUI/L. Niveles de triglicéridos reportados en mUI/L. Volumen eyaculado reportado en mL. Concentración se reporta en (Millones /ml). El conteo espermático se reporta en millones / volumen total.	

Tabla 2. Características de la población según su estado de resistencia a la insulina.

Tabla 2. Características de la población según su estado de RI.

	HOMA <2.5 (n=27)	HOMA ≥ 2.5 (n=22)	p =
Edad	28.3 ± 3	30.5 ± 5.4	0.2
Paternidad (%)	4 (14.8%)	2 (9.1%)	0.6
Paternidad en hermanos (%)	12 (44.4 %)	9 (40.9%)	0.9
Ant. familiar de diabetes (%)	14 (51.9 %)	12 (54.5%)	0.5
Consumo de tabaco (%)	9 (33.3 %)	11 (50 %)	0.2
Alcoholismo * (%)	6 (22.2%)	3 (13.6 %)	0.4
Índice de masa corporal	26.0 (RI 23.8 - 27.1)	30.8 (RI 27.4 - 34.7)	<.001
Acantosis Nigricans (%)	5 (18.5%)	13 (59.1%)	.007
Fibromas Blandos (%)	0 (0%)	4 (18.2%)	.03
Glucosa	82 (RI 80 - 89)	94.5 (90 - 103.2)	<.001
Insulina	7.6 ± 2.4	21.8 ± 15.8	<.001
Testosterona	5.53 ± 1.67	4.7 ± 1.61	0.1
Triglicéridos	72 (RI 59 - 109)	118 (RI 82 - 201)	<.001
Índice TyG	4.36 ± 0.26	4.71 ± 0.34	<.001
Parámetros de calidad espermática			
Volumen	3.4 ± 1.56	2.1 ± 1.13	0.002
pH	8 ± 0.0	7.95 ± 0.36	0.5
Concentración mill./ml	90 (RI 44 - 131)	116.5 (RI 54.2 - 226.5)	0.2
M. por volumen eyaculado	281 (RI 134 - 498.8)	262.5 RI (68.7 - 432.2)	0.4
Progresivos	62 (RI 49 - 78)	62.5 (RI 45 - 74.2)	0.9
Normales	11 (RI 6 - 15)	7.5 (RI 4.7 - 12.2)	0.2
índice de teratozoospermia	1.43 ± 0.46	1.4 (RI 1.3 - 1.5)	0.1
Oligospermia	2 (7.4%)	4 (18.2%)	0.3
Espermograma Alterado	5 (18.5%)	8 (36.4%)	0.5
Niveles de glucosa reportados en mg/dL. Niveles de insulina reportados en mUI/L. Niveles de testosterona reportados en mUI/L. Niveles de triglicéridos reportados en mUI/L. Volumen eyaculado reportado en mL. Concentración se reporta en (Millones /ml). El conteo espermático se reporta en millones / volumen total. * Se define alcoholismo como la ingesta de alcohol > __ mg/día.			

Tabla 3. Regresión lineal ajustada para conteo espermático.

Tabla 3. Regresión lineal ajustada para conteo Espermático total.

Conteo espermático	beta	P	IC
Índice TYG	-292.7	0.010	(-511.9, -73.4)
Tabaquismo	-155.9	0.041	(- 305.4, -6.4)
Edad	17.5	0.053	(-.25, 35.3)
P = 0.01 ; r² = 0.333			

FIGURAS

Figura 1. Comparación de volumen eyaculado según estado de resistencia a la insulina (HOMA-IR).

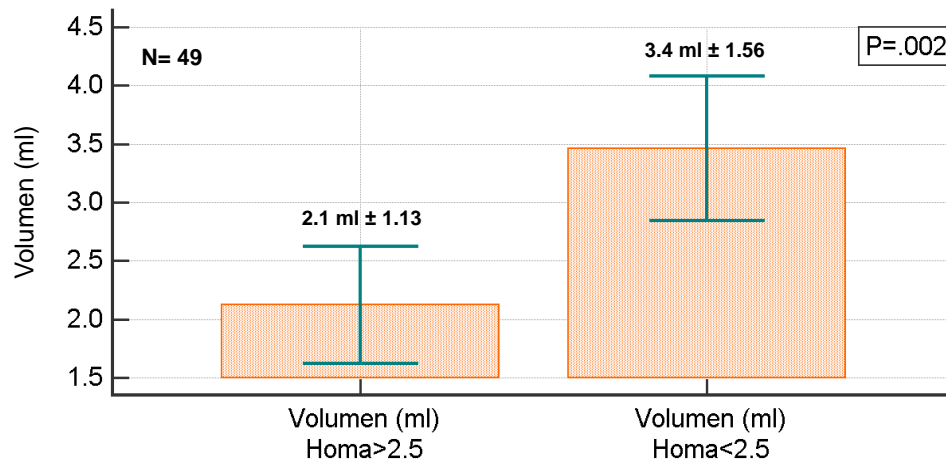


Figura 2. Correlación entre valor de índice HOMA-IR y volumen eyaculado.

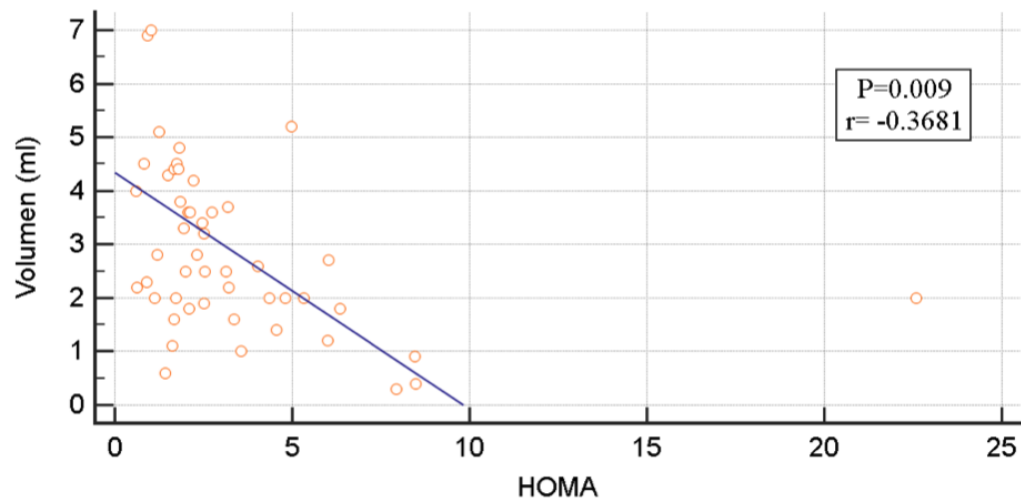


Figura 3. Distribución tercilar de la población según valores de índice HOMA-IR: diferencias en conteo espermático.

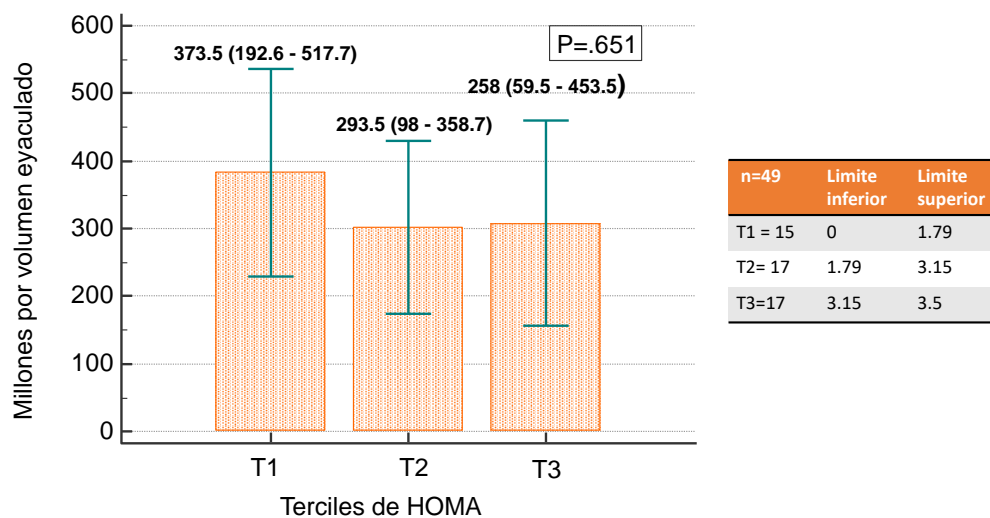


Figura 4. Distribución tercilar de la población según valores de índice HOMA-IR: diferencias en volumen espermático.

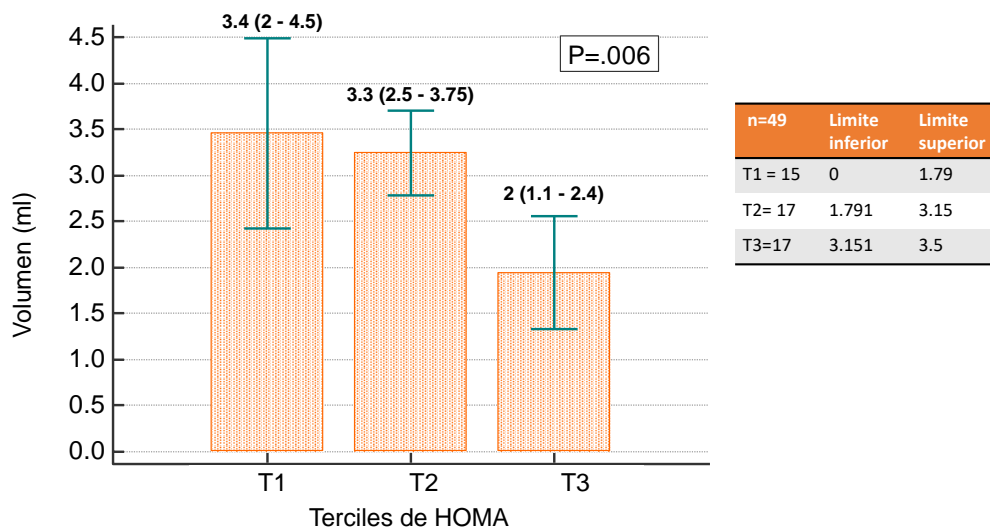
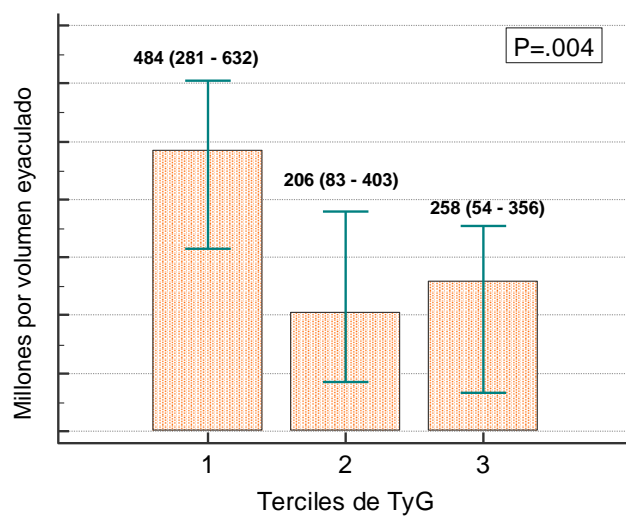


Figura 5. Distribución tercilar de la población según valores de índice TyG:- diferencias en conteo espermático.



n=49	Limite inferior	Limite superior
T1 = 16	0	4.32
T2= 16	4.321	4.64
T3=17	4.641	5.32

Figura 6. Distribución tercilar de la población según valores de índice TyG:- diferencias en volumen eyaculado.

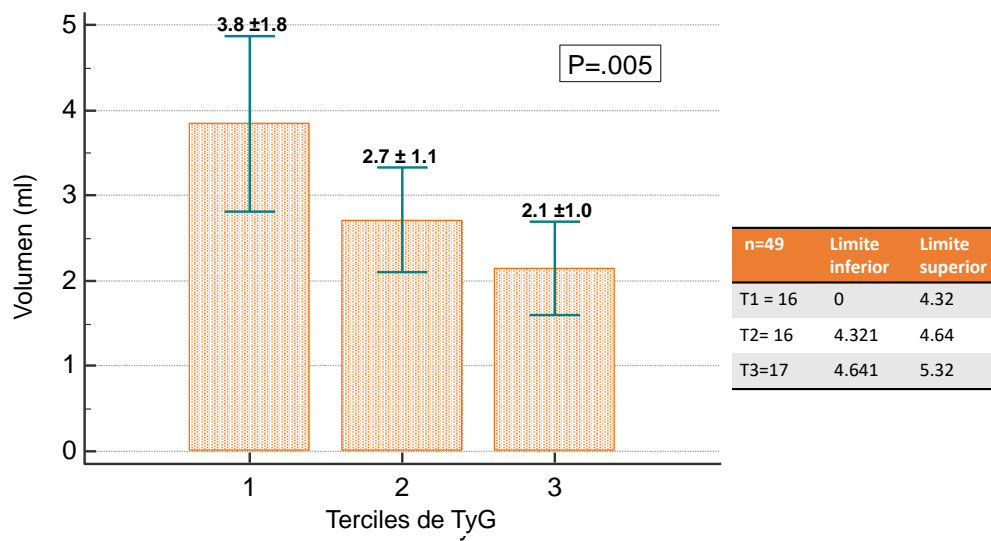


Figura 7. Publicidad para reclutamiento: Instagram

**Fertilidad Masculina**
Sponsored · 

Like Page

Conoce tu estado metabólico y capacidad fertil, con estudios sin costo.
Contáctanos por email: fertilidad.programa@gmail.com
o por inbox.



Quisieras conocer tu capacidad fertil y tu estado metabólico?

Send Message

Like

Comment

Share

Figura 8. Publicidad para reclutamiento: Facebook

**Fertilidad Masculina**
Sponsored · 

Conoce tu estado metabólico y capacidad fértil con estudios sin costo.
Contactanos por inbox o correo electrónico:
fertilidad.programa@gmail.com



¿Quisieras conocer tu capacidad fértil y estado metabólico?

Send Message

  25

1 Comment

 Like

 Comment

 Share